

# 原发性肝癌致病因素的条件 Logistic回归分析

山东医科大学卫生系流行病学教研室 姜宝法 李 笠

原发性肝癌(PHC)的病因迄今不明,目前一般认为它是多种因素综合作用的结果<sup>[1,2]</sup>。为探索原发性肝癌的致病因素,我们在山东地区进行了病例对照研究。在单因素分析的基础上,进行了条件Logistic回归模型配合。对乙型肝炎病毒(HBV)感染和其它因素与原发性肝癌的关系及HBV感染各项血清学标志在HBV和原发性肝癌关系中的代表性进行了探讨,以便为该病病因的进一步研究及防治提供一些有益的启示。

## 研究对象和方法

一、研究对象:原发性肝癌病人选自1984年6月至12月在山东省肿瘤防治研究院、山医大附院和山东省立医院确诊的病人,严格按照1977年全国肝癌协作会议制订的标准诊断。对照选自同期内山医大附院、山东省立医院及山东中医学院附属医院外科非癌住院病人。要求病例和对照同性别、同民族、年龄差小于5岁,职业及文化程度基本相同,按1:1配对。

## 二、研究方法:

1.调查方法及内容:按统一调查表逐项询问研究对象并填表。被调查者合作程度及调查质量良好,没有拒绝调查者。调查工作90%由一人完成,余之另一人完成。共完成调查111对,因血清不足而剔除4对,实际完成107对。

调查内容包括本人肝病史(急慢性肝炎及肝硬化史);家族肝病史(家族为一系三代,本人及上、下各一代,肝病史包括急慢性肝炎史、肝硬化史及肝癌史);吸烟史;饮酒史;饮不洁水史;食粮史及个人情绪。

2.血清学检测:HBV感染血清学检测指标共6项。HBsAg和抗-HBs用固相放射免疫法检测,试剂由北京生物制品研究所提供,操作按试剂说明书。抗-HBc和抗-HBc IgM用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。兔抗人IgM( $\mu$ 链)由丹麦DAKO公司提供。抗HBc以滴度大于或等于1:100判为阳性,抗-HBc IgM以滴度大于或等于1:1000判为阳性。HBeAg、抗-HBe用ELISA法检测,试剂由上海市传染病院提供,操作按试剂说明书。

## 3.统计分析方法:

①单因素分析:用Mantel-Haenszel法。

②多因素分析:用条件Logistic回归模型<sup>[3]</sup>对资料进行配合。其步骤采用阶梯式法。对于某个方程是否被接受,或某个自变量(危险因素)是否应加入到方程中的选择标准,系采用似然比检验法。由于是1:1配对的资料,选用的Logistic回归模型的公式为:

$$\ln L^* = - \sum_{i=1}^{107} \ln [1 + \exp(\sum_{k=1}^p \beta_k d_{ijk})] \quad P \leq 11$$

模型中参数的估计值 $\hat{\beta}_k$ 系采用Newton Raphson迭代法求出。上述运算在APPLE II计算机上进行。

## 结 果

一、病例和对照的均衡性:107对病人中男性为89对,女性18对,均为汉族。原发性肝癌病人平均年龄48.3岁(7~72岁);对照组平均年龄48.2岁(11~70岁),配对符号检验未见显著性差异( $\chi^2 = 0.18 \quad P > 0.05$ )。二组籍贯和居住地均为山东省;文化水平分大

学、中学、小学、及文盲；职业分工人、农民、干部及其它四种。

二、单因素分析：用于分析的指标14个，其中与原发性肝癌有统计联系的10个：肝病史；家族肝病史；吸烟史；HBsAg；抗-HBs；抗-HBc；抗-HBc IgM；HBeAg；抗-HBe；HBV总感染率。其相对危险性（RR）值及 $\chi^2$ 值见表1。

对不同吸烟量与原发性肝癌的联系分析可见，吸烟者患原发性肝癌的危险性随每日吸烟量的增加而增加，但剂量反应关系不明显（表2）。

表1 原发性肝癌组与对照组有关因素比较

因素	肝癌	对照	RR	$\chi^2$	P
肝病史 (+)	22	6	5.0	9.4	<0.01
(%)	20.6	5.6			
家族肝病史 (+)	29	6	8.7	16.7	<0.001
(%)	27.1	5.6			
吸烟史 (+)	79	64	5.6	2.5	<0.02
(%)	73.8	59.8			
HBsAg (+)	79	9	24.3	62.6	<0.001
(%)	73.8	8.4			
抗-HBs (+)	17	59	0.21	26.2	<0.001
(%)	15.9	49.5			
抗-HBc (+)	93	23	36.0	64.3	<0.001
(%)	86.9	21.5			
抗-HBc IgM (+)	43	4	40.0	35.2	<0.001
(%)	40.2	3.8			
HBeAg (+)	34	4	16.0	24.7	<0.001
(%)	31.8	3.8			
抗-HBe (+)	35.0	12	3.6	11.8	<0.001
(%)	32.7	11.2			
HBV总感染率* (+)	105	62	$\infty$		<0.001
(%)	98.1	57.9			

\* 以HBV抗原抗体系统中任一阳性指标为HBV总感染标志阳性

表3 原发性肝癌病例-对照研究多因素分析

选入因素(Xk)	回归系数( $\hat{\beta}_k$ )	方差[VAR( $\hat{\beta}_k$ )]	标准误[SE( $\hat{\beta}_k$ )]	标准化 $\hat{\beta}_k$ (STD $\hat{\beta}_k$ )	相对危险性(exp $\hat{\beta}_k$ )
X <sub>1</sub> HBsAg	2.5497	0.5989	0.7739	3.2944	12.8026
X <sub>3</sub> 抗-HBc	2.0802	0.9132	0.9556	2.1767	8.0057
X <sub>7</sub> HBV总感染率	15.3929	0.0000	0.0009	4842298	4842298
X <sub>8</sub> 肝病史	2.2687	0.8057	0.8976	2.5273	9.6668
X <sub>9</sub> 家族肝病史	4.3287	0.5989	0.7739	3.2944	12.8026

表2 吸烟量与原发性肝癌相对危险性

吸烟量(支/日)	肝癌病人	对照病人	RR
0~	28	43	1.0
1~	24	22	1.68
10~	29	23	1.94
20~	26	19	2.0

$r=0.8054 (P>0.05)$   $b=0.0449 (P>0.05)$

三、多因素分析：本研究选择11个因素进行条件Logistic回归模型配合，通过运算，最终进入回归方程的危险因素为：抗-HBc(x<sub>3</sub>)、HBsAg(x<sub>1</sub>)、家族肝病史(x<sub>9</sub>)、HBV总感染率(x<sub>7</sub>)、及肝病史(x<sub>8</sub>)。这些因素对回归方程都有显著性贡献（表3）。各危险因素综合的相对危险性近似值为：

$$RR = \exp [ 2.5497 (x_1^* - x_1) + 2.0802 (x_3^* - x_3) + 15.3929 (x_7^* - x_7) + 2.2687 (x_8^* - x_8) + 4.3287 (x_9^* - x_9) ]$$

（其中 $x_k^*$ 、 $x_k$ 为同一危险因素不同的暴露水平）。

### 讨论

本研究采用配对病例对照方法。原发性肝癌病人选自三所省级医院，考虑到肿瘤医院和综合性医院内科的大部分病人与所研究的因素有关（如吸烟、饮酒等），故对照选自除肿瘤医院外的三所省级医院外科住院病人。本研究是参照

Lam<sup>[4]</sup>等在香港进行的吸烟、HBV和原发性肝癌关系的研究设计的。

原发性肝癌病因极为复杂，目前一般认为其发病是多种因素综合作用的结果。国内虽也有学者用配对研究方法探讨其致病因素<sup>[5]</sup>，但一般采用的检测方法为中度敏感，检测指标也不够全面。我们采用较敏感的固相放免法和酶联免疫法较全面地检测了HBV感染血清学标志，并调查了有关因素。为探讨HBV感染和其它因素对原发性肝癌的致病作用及HBV感染各项血清学标志在阐述HBV和原发性肝癌关系中的代表性，我们试用条件Logistic回归模型进行综合分析。

从各因素选入最终方程顺序分析，抗-HBc最先选入，以后依次为HBsAg、家族肝病史、HBV总感染率及肝病史。在单因素分析中 $\chi^2$ 值及相对危险性均较大的抗-HBc IgM和HBeAg未被选入方程，这主要是由于它们和已选入方程的其它HBV感染血清学标志有高度相关性，Logistic回归分析系将单个因素置于因素群中进行分析，因此既考虑了各因素的主效应，也考虑了有关因素的交互影响。模型只选入主导因素，这种分析更接近于实际情况。

从最终方程的相对危险性分析，其大小顺序依次为HBV总感染率、家族肝病史、HBsAg、肝病史和抗-HBc。HBV总感染率相对危险性较大的原因主要有二：一是该指标定义为以HBV抗原抗体系统中各血清学指标任一阳性为HBV总感染标志阳性，因此它综合了HBV三个抗原抗体系统，它们的协同作用使该因素相对危险性较高。二是在单因素分析中，其病例未暴露而对照暴露于该危险因素的对子数为零。

值得注意的是，在单因素分析中相对危险性较低的家庭肝病史和肝病史也被选入方程，从另一个侧面支持HBV感染和原发性肝癌密切相关。研究表明：乙型肝炎和HBsAg具有明显的家族聚集性<sup>[6]</sup>；原发性肝癌也有明显家族聚集现象<sup>[7]</sup>。本研究结果表明，原发性肝癌病

人有明显家族肝病史，这种现象形成的原因尚待探讨。

在阐述HBV和原发性肝癌关系的诸项血清学指标中，HBsAg和抗-HBc被选入方程，提示二者代表性最大。结果表明：在探讨某地区原发性肝癌的致病因素时可以HBsAg和抗-HBc作为主要指标，而不必全面检测。但这并不意味着其它HBV感染血清学标志不重要，而是代表着不同的意义，如HBeAg和抗-HBc IgM和HBV复制有关<sup>[8]</sup>。因此，研究目的不同，就应采用不同的指标。

吸烟和饮酒未被选入方程，提示它们对原发性肝癌无重要的病因学意义，单因素分析中吸烟在原发性肝癌病人和对照组之间的微小差异，可能是混扰作用造成。

综合上述分析，我们认为：在山东地区HBV感染是原发性肝癌最重要的致病因素，遗传也是值得进一步探讨的因素。在阐述HBV和原发性肝癌关系的诸项血清学指标中，HBsAg和抗-HBc最有代表性。但由于本研究是一病例对照研究，尚不能最后证明原发性肝癌的病因，还必须通过深入研究，如接种乙型肝炎疫苗使原发性肝癌死亡率下降，才能最终证明原发性肝癌的病因。

### 摘 要

为探讨山东地区HBV感染和其它因素对原发性肝癌的致病作用及HBV感染各项血清学标志在阐述HBV与原发性肝癌关系中的代表性，本文作了107对原发性肝癌病例对照研究，1:1配对，资料作了单因素和配合条件Logistic回归模型的多因素分析。结果表明：HBV感染是山东地区原发性肝癌的主要致病因素；遗传也是值得进一步探讨的因素。在阐述HBV与原发性肝癌关系的诸项血清学指标中，HBsAg和抗-HBc是最有代表性的指标，因此在研究某地区原发性肝癌的致病因素时，应以HBsAg和抗-HBc作为主要的HBV感染血清学标志。

Logistic Regression Model Analysis for the Agents of Primary Hepatic Carcinoma  
Jiang Baofa, et al., Dept. of Epidemio-

## logy, Shandong Medical University

In order to investigate the association between HBV infection as well as other causative agents of primary hepatic carcinoma (PHC) and the representative of HBV infectious serum markers that explain the relationship between HBV and PHC, a case control study on PHC with 107 matched pairs was carried out in Shandong province. The available data were analysed by means of monofactorial and multifactorial methods, the latter was fitted in with the conditional logistic regression model. The results showed that HBV infection is the most important factor for PHC. Inheritance was regarded as second factor. It is worthy of further study. HBsAg and anti-HBc are the most representative among HBV infectious markers that explain the relationship between HBV and PHC. When the causative agents of PHC are investigated in some areas, HBsAg and anti-HBc should be considerable as main markers of HBV infection.

### 参 考 文 献

1. Jayme JB, et al. A case control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Inter J of Epidemiol* 1982;11(2): 112.
2. 蒋知俭, 等. 肝癌的某些有关因素分析. *哈医大学报* 1984; 3: 121.
3. 余松林, 等. 条件Logistic回归模型在配对的病例对照研究中的应用. *中华预防医学杂志* 1985;19(5): 292.
4. Lam KC, et al. Hepatitis B and cigarette smoking, risk factor for hepatocellular carcinoma in Hong Kong. *Cancer Inst* 1980;65(1): 111.
5. 徐耀初, 等. 原发性肝癌1:2病例对照研究. *南京医学院学报* 1984; 4(1): 4.
6. Blumberg BS, et al. The relation of infection with hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. *Am J of Path* 1975;81(3):669.
7. 刘玉环, 等. 从原发性肝癌的家族分布探讨乙型肝炎与其发病关系. *白求恩医科大学学报* 1984;10(3):323.
8. Jiang BF, et al. A case-control study of IgM anti-HBc in patients with PHC. *Shanghai international symposium on liver cancer and hepatitis (Abstracts)* 1986;PP.8.

(本研究在条件Logistic回归分析方面曾得到同济医科大学统计教研室余松林副主任协助和指导, 特此致谢)

## 空肠弯曲菌微量铁盐培养基的研究

中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所 陈晶晶 赵清慧

空肠弯曲菌是人畜共患疾病重要病原菌之一。但是它的营养要求严格, 分离培养困难。目前, 常用分离空肠弯曲菌的培养基一般都需加入不同动物脱纤维血液或血清。由于血源困难, 易污染, 给研究工作带来很多困难。近来国内外有不少报道用无血培养基分离空肠弯曲菌与含血培养基效果基本相同。虽然这些培养基不含血液, 但是有一定的不完善之处。为了寻找经济简便的分离培养基, 我们研究了微量铁盐培养基, 分离培养空肠弯曲菌, 并与已知菌株作了比较实验, 取得了满意效果。

常用分离空肠弯曲菌的培养基有Skirrow's含血培养基, 布氏血琼脂, 卵黄培养基等。微量铁盐琼脂是以布氏琼脂为基础, 布氏琼脂100毫升经高压灭菌后备用, 用时加热溶化后待自然冷却到50°C左右加入抗菌素(常用抗菌素)和微量铁盐混合液(5%MgSO<sub>4</sub>, 0.5%FeCl<sub>3</sub>, 2%CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O)0.3毫升, 充分混匀后倾倒入平板, 方可使用。

已知空肠弯曲菌菌株8287、流羊21、G7-2、8227、8320、490、8339在微量铁盐琼脂与布氏血琼脂上作了比较研究, 经42°C48小时培养, 菌落在两种培养基上生长的大小(1.5~2mm)、形态、数量相近似。同时用布氏血琼脂和微量铁盐琼脂从50份鸡粪便标本中分离空肠弯曲菌, 检出率为46%和52%, 从101份鸭粪标本中分离空肠弯曲菌, 阳性率各为87.1%和84.2%, 两者阳性符合率为74.2%, 经 $\chi^2$ 测验,  $P > 0.05$ , 无显著差异。

实验证明, 微量铁盐琼脂在空肠弯曲菌分离鉴定中可以代替布氏血琼脂。其优点有成本低, 制配方便, 不易污染, 特别是在流行病学调查和临床检验工作中, 更具有优越性。条件具备时, 将研制微量铁盐琼脂为干燥培养基, 为空肠弯曲菌分离鉴定和流行病学调查研究会更有应用价值。

(参加本实验的还有: 蒋秀高、王颖同志)